Aus dem Physiologischen Institut der Universität München
Direktor: Professor Dr. Broemser

Ueber die Entstehung und Wirkungsweise der Amine im Organismus ohne Berücksichtigung des Adrenalins

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der gesamt. Zahnheilkunde

verfaßt und einer

Hohen Medizinischen Fakultät der Bayerischen Ludwigs-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Franz Wenzl
Zahnarzt aus Deggendorf
Oberer Stadtplatz 9

Deggendorf 1937

Buchdruckerei Sebastian Weiß, Deggendorf

Aus dem Physiologischen Institut der Universität München
Direktor: Professor Dr. Broemser

Ueber die Entstehung und Wirkungsweise der Amine im Organismus ohne Berücksichtigung des Adrenalins

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der gesamt. Zahnheilkunde

verfaßt und einer

Hohen Medizinischen Fakultät der Bayerischen Ludwigs-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Franz Wenzl
Zahnarzt aus Deggendorf
Oberer Stadtplatz 9

Deggendorf 1937

Buchdruckerei Sebastian Weiß, Deggendorf

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Bayer. Ludwigs-Maximilians-Universität zu München

Referent:
Prof. Dr. A. Hahn

Tag der mündlichen Prüfung:
23. Februar 1937

R. UNIV
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Durch die grundlegenden Arbeiten Emil Fischers haben wir einen tieferen Einblick in die chemische Zusammensetzung der Eiweißkörper bekommen. Abderhalden und seine Schule haben sich besonders um die biologischen Fragen des Eiweißstoffwechsels verdient gemacht und es uns ermöglicht, in viele dieser Probleme tiefer einzudringen, als es uns früher möglich war.

Das Eiweißmolekül ist im wesentlichen aus Aminosäuren aufgebaut. Die Aminosäuren selbst nehmen im Eiweißstoffwechsel eine zentrale Stellung ein. Im Stoffwechsel gibt es zwei typische Hauptveränderungen, nämlich: 1. den Aufbau des Eiweißes aus Aminosäuren, den Abbau des Eiweißes zu den Aminosäuren, die Umwandlung eines Eiweißkörpers in einen anderen (dabei bleiben die Aminosäuren unverändert) und 2. den Aminosäurestoffwechsel selbst. Die Aminosäuren erleiden bei letzterer die verschiedensten Veränderungen. In folgender Arbeit sei nun versucht, über die Entstehung und Wirkungsweise der Amine im Organismus zu berichten. Diese Amine entstehen im Organismus auf einem Nebenweg der Aminosäuren, nämlich durch Decarboxylierung der Aminosäuren.

Die typische Formel hiefür ist folgende:

$$R - CH \cdot NH_2 \longrightarrow COOH \longrightarrow R - CH_2 \cdot NH_2 + CO_2$$

Durch bakterielle Zersetzung der Aminosäuren ist diese Aminbildung weit verbreitet. Auch im tierischen Organismus kommen solche Prozesse vor, denn man konnte im Körper verschiedene solche Amine nachweisen, so z. B Tyramin (= p-Oxyphenyläthylamin), Histamin (= Imidiazoläthylamin), Putrescin, Cadaverin, Adrenalin.

Diese Amine sind zum Teil pharmakologisch sehr wirksam, z B Tyramin, Histamin, Adrenalin. Wahrscheinlich werden diese Substanzen im Körper nur in beschränkter Menge gebildet und nur dem Bedarf entsprechend.

Bakterielle Zersetzung der Aminosäuren.

Bei der bakteriellen Zersetzung der Aminosäuren gibt es zwei Hauptwege:

1. Hauptweg Aminbildung durch Decarboxylierung,
2. Hauptweg Säurebildung durch Desaminierung.

In Folgendem sei nur die Aminbildung durch Decarboxylierung erwähnt.

Im Verdauungstraktus beteiligen sich die Bakterien an der hydrolytischen Aufspaltung der Eiweißkörper der Nahrung. Davon werden auch die Darmsekrete betroffen Wenn nun die Eiweißkörper zu Aminosäuren abgebaut sind, werden sie nun weiter verändert. Die Umwandlungsprodukte werden nun häufig derart verändert, daß sie einem anderen Schicksal verfallen als die betreffenden Aminosäuren. Diese Umwandlungsprodukte werden oft nicht mehr völlig verbrannt, sondern werden in veränderter Form im Harn ausgeschieden. Im normalen Harn findet man solche Produkte, die aus bakterieller Zersetzung und tierischen Stoffwechselvorgängen entstanden sind Ist nun die Darmfäulnis gesteigert, so sind diese Produkte vermehrt. Man kann sie als ein Maß der Darmfäulnis betrachten.

In erster Linie sind es Bakterien von den Mikroorganismen, die auf Proteine und Aminosäuren einwirken. Man findet auch Hefen im Darminhalt, die besonders auf Kohlehydrate, aber auch auf Aminosäuren einwirken. Von den Bakterien sind es besonders Streptokokken, das Bact. coli comm. und das Bact lactis aerogenes. Wichtig sind noch verschiedene Anaerobier, z. B. Bact. putruficus Bienstock, den man als Haupterreger der Darmfäulnis ansehen kann. Es kommen aber noch verschiedene Bakterien vor, besonders unter pathologischen Bedingungen.

Bei der bakteriellen Zersetzung der Aminosäuren werden diese in mannigfaltiger Weise zersetzt. Die Aminosäuren können dabei decarboxyliert, desaminiert, reduziert u. oxydiert werden. Es hängt von verschiedenen Umständen ab, welche Veränderungen im Einzelfall auftreten. So spielt die Dauer der Einwirkung, die Art und Rasse des Lebewesens und die Beschaffenheit des Milieus eine Rolle. Auch ist es wichtig, ob Sauerstoff anwesend ist oder nicht.

Der erste typische Hauptweg ist die Aminbildung durch Decarboxylierung. Die Amine entstehen dabei aus Monoaminosäuren durch CO_2 Abspaltung. Es entsteht z. B. aus

Glykokoll	=	Methylamin
Valin	=	Isobuthylamin
Phenylalanin	=	Phenyläthylamin
Tyrosin	=	Tyramin
Histidin	=	Histamin

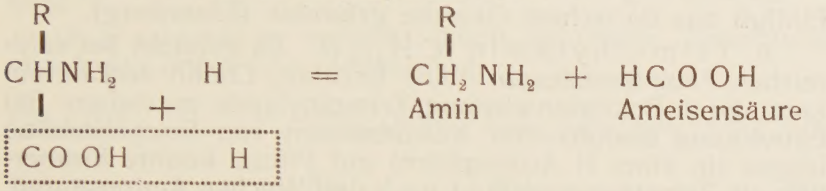
Aus Diaminosäuren entstehen Diamine, z. B.

Lysin	=	Cadaverin
Ornithin	=	Putrescin
Arginin	=	Agmatin

Im Organismus der höheren Tiere kommt die Aminbildung durch Decarboxylierung nur als gelegentlich beschrittener Nebenweg vor. (1)

Besonders bei saurer Reaktion spielt diese einfache Decarboxylierung eine große Rolle (2) Ein Teil der Säure wird dann durch die entstehenden Amine neutralisiert.

Möglicherweise entstehen Amine auch durch reduktive Abspaltung des Carboxyl-Kohlenstoffs, indem unter Eintritt von H Ameisensäure abgespalten wird.



Dieser Ansicht ist Hirsch (3), daß bei der Fäulnis nicht nur CO_2, sondern auch Ameisensäure gebildet wird.

Im Darm gelangen die durch Bakterienwirkung erzeugten Stoffe zur Resorption. Sie werden zum Teil im Organismus weiter verändert. Einige von ihnen werden vollständig verbrannt, andere wieder sind nicht ganz zerstörbar und gehen in veränderter Form in den Harn über.

Entstehung und Vorkommen der Amine.

1. Methylamin NH_2 (CH_3) entsteht aus Glykokoll durch Bakterienwirkung unter CO_2 Abspaltung. Nachgewiesen wurde es in der Heringslake (4), in der Muskulatur des Wasserhuhnes (5), in Prodigiosuskulturen (6) und in Tetanuskulturen (7).

Weiter wurde es gefunden in den Produkten langwieriger Trypsinverdauung (8), im Harn von Kaninchen und Hunden, die mit Kreatinin gefüttert wurden (9), auch im normalen Harn, (wo es sich aus Methylharnstoff bilden soll) (10) zu 3—4 % des gesamten Harnstickstoffes. Auch im Blut von Curstaceen (11), sowie in Gonaden von Rhizostoma Cuvieri (12) fand man es. Emmerling und Reiser (13) wiesen nach, daß bei der Gelatineverflüssigung durch Bact. fluorescens liqueforiens, welche ein papayotinähnliches Enzym liefert, neben Peptonen sehr reichlich freies NH_3, Cholin u. Betain, auch Trimethylamin und Methylamin entsteht. Man fand es auch in Streptokokkenkulturen, die auf Fibrin einwirkten (14).

2. Isoamylamin $C_5H_{11}NH_2$ bildet sich durch CO_2 Abspaltung bei der Fäulnis aus Leucin. Von Bain (15) wurde es aus verschiedenen Harnen isoliert. Gefunden wurde es auch in gefaulten Massen (16). Möglicherweise kommt es auch im normalen Harn vor (17). Erwähnt sei noch, daß es im Mutterkorn vorkommt.

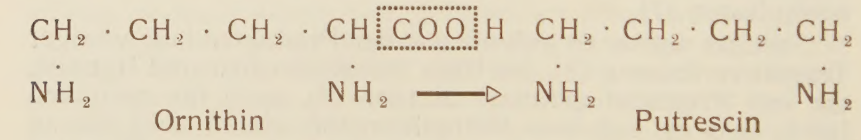
3. Buthylamin $C_4H_{10}NH_2$ entsteht bei der Fäulnis aus Aminoisovalariansäure durch CO_2 Abspaltung (18). Es wurde auch im Lebertran gefunden.

4. Dimethylamin $(CH_3)_2NH$ Es ist nicht bekannt, woraus es entsteht. Man fand es in der Heringslake, in faulem Fleisch, in zersetztem Wurst- und Fischfleisch. Ferner wurde es nachgewiesen im Harn von Kaninchen, die mit Trimethylaminoxyd gefüttert wurden (19).

5. Diäthylamin $(C_2H_5)_2NH$ wurde unter bakteriellem Einfluß aus tierischem Gewebe gefunden (Ehrenberg).

6. Trimethylamin $(CH_3)_3N$. Es entsteht bei zahlreichen Fäulnisprozessen. Aus Lecithin, Cholin und Betain kann durch Bakterienwirkung Trimethylamin entstehen. Bei Einwirkung desinfizierter Kulturmassen von Streptokokkus longus (in einer H Atmosphäre) auf Fibrin konnte Emmerling als Zersetzungsprodukt nach drei Wochen Aminosäuren, Fettsäuren, Pyridinbasen, Trimethylamin und Methylamin nachweisen. Bei Methylaminbildung wurde schon erwähnt, daß Trimethylamin auch bei der Gelatineverflüssigung durch Bact fluorescens entsteht. Gefunden wurde Trimethylamin in der Heringslake, in Austern, im Fischrogen, in den Gonaden von Rhizostoma Cuvieri (20), im Lebertran und in Sardinenkonserven. Ferner fand man es in faulem Fleisch, in Gorgonzolakäse und im Fleisch des Wasserhuhnes Fulica atra. Es soll sich in freier Form im Blut, in der Cerebrospinalflüssigkeit, im normalen Harn und im Harn von Nervenkranken finden (21).

7. Putrescin entsteht durch bakterielle Zersetzung von Ornithin. Dabei wird CO_2 abgespalten.

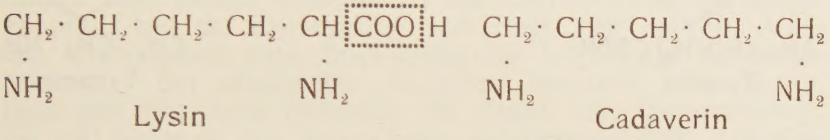


Ornithin Putrescin

Putrescin wurde von Brieger aus Fäulnisprodukten isoliert. Selmi fand es in menschlichen Leichen. Es wurde auch gefunden neben Cadaverin in dem Autolysat von Schweinemägen (22). Ob es dabei unter Ausschluß von Mikroorganismen entstanden ist, ist fraglich (23). Ellinger beobachtete seine Bildung bei der Einwirkung von Bakterien auf Ornithin (24). Dakin behandelte Ornithin mit Lebergewebe und fand dabei Putrescin (25). Bei Cystinurie stellten Baumann und Udranszky (26) Putrescin und Cadaverin im Harn fest. Die Menge des ausgeschiedenen Putrescin und Cadaverin ist verschieden. Baumann und Udranszky isolierten 0,2—0,4 g von Putrescin und Cadaverin als Benzolverbindungen. Ein Drittel der Menge kommt auf Putrescin, ungefähr $^2/_3$ auf Cadaverin. Die beiden Diamine kommen ferner im Kot vor bei Cystinurie, bei verschiedenen Darmstörungen, z. B Brechdurchfall, Dysenterie und Gastroenteritis. Roos traf sie auch bei Malaria an. Hunter (27) steht mit seiner Angabe allein

da, daß bei perniziöser Anämie Putrescin entsteht. Im gesunden Harn, Blut und Fäces konnten bisher keine Diamine isoliert werden. Fränkel und Jellinek (28) sind jedoch der Ansicht, daß Putrescin, ev. im normalen Harn in kleinen Spuren vorkommt. Doch ist das nicht bewiesen. Erwähnt sei noch, daß es Ackermann (29) im Extrakt von Maikäfern fand.

8. Cadaverin entsteht durch bakterielle Zersetzung von Lysin unter CO_2 Abspaltung.



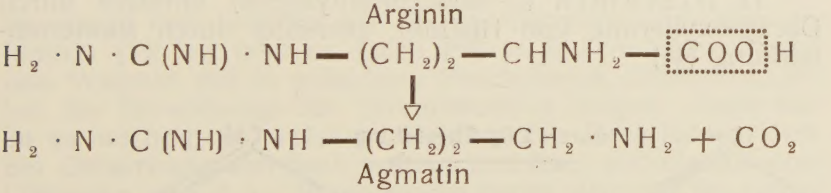
Gefunden wurde es wie Putrescin in gefaultem Fleisch, menschlichen Leichen usw. Ferner fand man es in der Heringslake. Werigo hat angegeben, daß Cadaverin im Pankreasinfus vorkomme (30). Das sonstige Vorkommen ist bei Putrescin erwähnt.

Von Interesse ist noch, daß Cadaverin und Putrescin im Mutterkorn (31) vorkommt.

Man darf heute sicher annehmen, daß der Weg zu den Diaminen im Organismus über die entsprechenden Aminosäuren geht. Die Entstehung der Diamine im Organismus kann eine verschiedene sein. Wir müssen unterscheiden zwischen Diaminbildung, die im Darmtraktus bei vielen Infektionskrankheiten entsteht und der, die Cystindiathese begleitende Störung im intermediären Zellstoffwechsel, bei der es zur Ausscheidung von Diaminen kommt. Ob die Diamine als freie Basen oder Salze im Organismus auftreten, dürfte ohne Bedeutung sein.

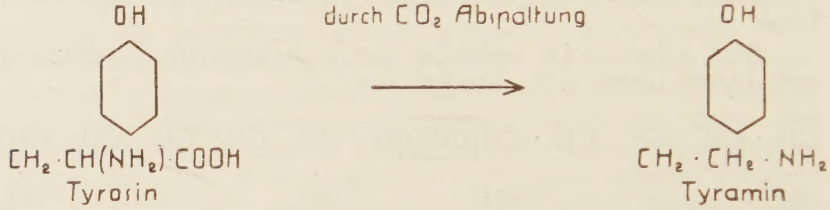
Bis jetzt sind die Diamine pharmakologisch nur unvollkommen untersucht worden Die wichtigsten davon sind wohl Putrescin und Cadaverin.

9. Agmatin entsteht bei der bakteriellen Zersetzung von Arginin unter CO_2 Abspaltung.



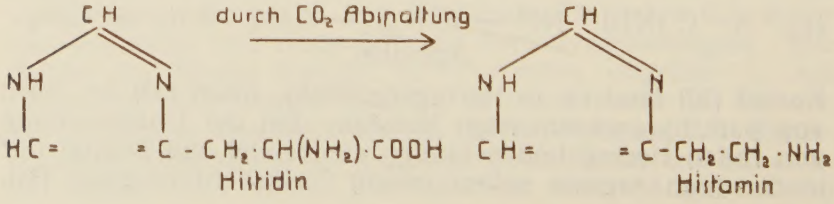
Kossel (32) fand es in Heringstestikeln, Koch (33) im Harn von parathyreoektomierten Hunden. Bei der Untersuchung von reifen Heringshoden fanden es Steudel und Suzuki nur in der (von Arginin selbst freien) Zwischenflüssigkeit (34).

10. Tyramin (p-Oxyhenyläthylamin) entsteht als basisches bakterielles Zersetzungsprodukt aus Tyrosin. (Die bakteriellen Zersetzungsprodukte können dabei basisch, sauer u. neutral sein). Tyramin ist basisch.



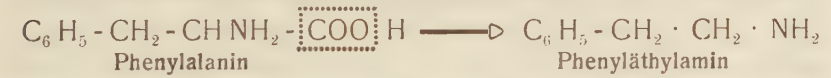
Tyramin entsteht dabei durch einfache Decarboxylierung aus Tyrosin. Brieger (35) gewann es zuerst aus faulen menschlichen Leichen und Typhuskulturen. Barger und Walpole (36) fanden es in zersetztem Pferdefleisch. Im Käse fanden van Slyke und Hart (37), Winterstein und Küng (38), Ehrlich und Lange (39) Tyramin. Bei der Einwirkung von Reinkulturen von Bact. coli comm., Bact proteus, Bact. aerogenes und von Bact. aminophilus intestinalis auf Tyrosin wurde Tyramin gewonnen. Dabei mußte für saure Reaktion gesorgt werden durch Anwesenheit von primärem Phosphat oder durch Mitvergärung von Kohlehydraten. Ferner fand man Tyramin im Darm, im Speicheldrüsengift der Cephalopoden, im Speicheldrüsensekret des Tintenfisches (40), in faulem Pankreas, im Plancentargewebe, in gefaulten Tyrosinlösungen, in fauler Fischleber und in dem Produkt der peptischen Verdauung von Ovalbumin. Es ist jedoch nicht sicher, ob bei den letzten Vorgängen Bakterien ganz ausgeschlossen waren. Ackermann (41) fand Tyramin im Maikäferextrakt. Man darf sicher annehmen, daß Tyramin auch im Darm der Säugetiere und des Menschen entsteht (42). Erwähnt sei noch, daß Tyramin im Mutterkorn, in amerikanischen Misteln und in Stechdisteln vorkommt (43).

11. Histamin (β-Imidiazoläthylamin) entsteht durch Decarboxylierung von Histidin, ebenfalls durch Bakterienwirkung (44).



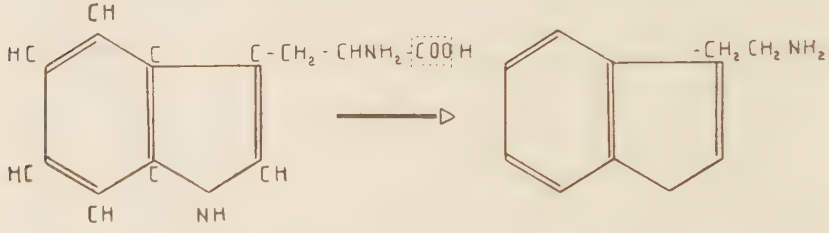
Viele Bakterienarten haben diese Fähigkeit, Histidin in Hystamin umzuwandeln, O Brien (45), Mellanby u. Twort (46), Berthelot und Bertrand (47) Histamin wurde im Darminhalt gefunden (48). Umstritten ist noch, ob reichliche Bildung von Histamin durch pathogene Bakterien eine pathologische Bedeutung hat. Für den Gasbrand nahm dies Berthelot an (49). Zunz (50) konnte aus den Muskeln eines Gasbrandkranken etwas Histamin als Pikrat isolieren. Wichtig für die Histaminbildung ist auch, in welcher Reaktion sie stattfindet. Bei saurer Reaktion ist die Aminbildung begünstigt, ebenfalls bei der Einwirkung von Bact. coli comm. Auch die Anwesenheit einer Stickstoffquelle begünstigt die Aminbildung. Bei alkalischer Reaktion entsteht kein Amin. Eppinger (51) fand Histamin im Stuhl von Darmkranken. Es soll auch in der Hypophyse vorkommen (52). Da aber dieser Stoff in verschiedenen anderen Organen vorkommt, gehört er nicht zu den spezif. Bestandteilen der Hypophyse. Von anderer Seite dagegen wird angegeben, daß Histamin die wirksame Substanz des Hinterlappens der Hypophye ist. Uebrigens fanden Koessler und Hinke (53) in der frischen Schafshypophyse kein Histamin. Bottazzi (54) vermutete Histamin als Bestandteil der Speicheldrüse des Tintenfisches Aus verschiedenen Organen des Säugetierkörpers (Dünndarmschleimhaut, Leber, Muskulatur und Hypophyse gewannen Abel und Kubota (55) Extrakte, deren pharmakologische Wirkung sie auf die Gegenwart von Histamin bezogen Histamin wurde auch im Harn von Hunden gefunden, denen die Nebenschilddrüsen entfernt worden waren. Histamin soll auch die wirksame Substanz bei verschiedenen pathologischen Störungen sein, z. B. bei Wundschock, bei Schwangerschaftstoxikosen (56). Koch (57) fand Histamin im Harn von parathyreoidektomierten Hunden. Von Interesse ist noch, daß Histamin ein wirksamer Bestandteil des Mutterkornes ist.

12. Phenyläthylamin entsteht bei der Fäulnis zweifellos durch Decarboxylierung von Phenylalanin durch Bakterien.



Es wurde mehrfach bei der Fäulnis tierischen Gewebes gefunden (58), so fand es Spiro (59) in faulem Leim, Barger und Walpole (60) in gefaultem Pferdefleisch, Emmerling (61) bei der Einwirkung des Streptokokkus longus. Auch hier ist es wichtig, in welchem Medium die Reaktion verläuft. Bei Einwirkung von Bact. proteus und Bact. subtilis auf reine Lösungen von d, l - Phenylalanin ergibt sich, daß bei saurer Reaktion (durch Verwendung eines milchzuckerhaltigen Nährbodens) viel Amin gebildet wird. Bei alkalischer Reaktion wird fast kein Amin gebildet, sondern die betr. Säure, in diesem Falle Phenyl - ∝ - Milchsäure.

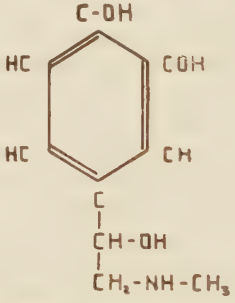
13. Tryptamin (Indoläthylamin) entsteht bei der bakteriellen Zersetzung von Tryptophan unter CO_2 Abspaltung.



Tryptophan Tryptamin

Die bakterielle Zersetzung des Tryptophanes ist ähnlich wie die von Tyrosin. Tryptamin wurde von Ewins und Laidlow (62) bei der Einwirkung von solchen Organismen gefunden, die auch Tyrosin und Histidin decarboxylieren. Bei der bakteriellen Zersetzung von Kasein durch Bact. mesentericus fanden Grimmer und Wiemann (63) ebenfalls Tryptamin.

14. Adrenalin.



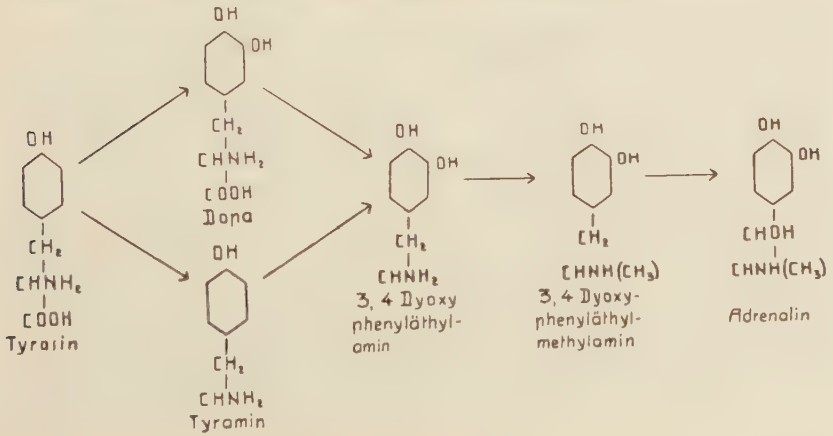
Ueber die Entstehung des Adrenalins im Warmblüterkörper ist noch nichts Sicheres bekannt. Nach einer durch den Zuckerstich ausgelösten völligen Ausschüttung des Adrenalins aus dem Nebennierenmark geht die Aufspeicherung des neugebildeten Adrenalins langsam vor sich. Nach 24 Stunden fand Pfeiffer (64) noch unvollkommenen Ersatz. Allerdings liegt nach Zuckerstich die Sache so, daß durch den lange wirkenden Zuckerstichreiz das neugebildete Adrenalin sogleich wieder in den Kreislauf abgegeben wird. Die Neubildung von Adrenalin geht wahrscheinlich sehr rasch vor sich. Durch wiederholte elektr. Reizung des Splanchnicus wurde aus den Nebennieren Mengen von Adrenalin ausgeschieden, die den Vorrat an Menge übertreffen, das heißt, während der Zeit des Versuches zwischen den einzelnen Reizen des Splanchnicus muß das ausgeschiedene Adrenalin sofort wieder ersetzt werden. Cow und Dixon (65) sind der Ansicht, daß das Adrenalin schon nach einigen Minuten neu in den Nebennieren gebildet wird. Vollständig in Dunkel gehüllt ist noch der Weg der Adrenalinbildung im Körper. Wahrscheinlich

ist Adrenalin ein auf Nebenwegen entstandenes, intermediäres Produkt im Organismus; es wird dort wieder rasch zerstört. Man nimmt an, daß es im Körper aus Tyrosin oder eventuell aus Phenylalanin entsteht, doch ist der Nachweis bis jetzt noch nicht gelungen. Halle (66) gab an, daß Adrenalin aus Nebennierenbrei, dem man Tyrosin zusetzte, entsteht. Ewins und Laidlaw (67) konnten jedoch dieses Resultat nicht bestätigen. Durch Einspritzung von Tyrosin oder Phenylalanin in die sog. Parotisdrüse der exotischen Kröte Bufo agur versuchte Abderhalten (68) die Adrenalinbildung zu steigern. Dieser Versuch mißlang jedoch. Damit ist aber nicht bewiesen, daß Adrenalin nicht aus den aromatischen Aminosäuren entstehen könnte. Natürlich wird dieser hochwirksame Stoff nicht nach dem Angebot der Muttersubstanz, sondern immer nur nach Bedarf gebildet.

Im folgenden sei versucht, über die Adrenalinbildung sich eine theoretische Vorstellung zu machen

Die Ausgangsstoffe sind dabei Tyrosin oder Phenylalanin. Es handelt sich dabei nach den Formeln um Hydroxylierung im Ring, (Stellung 3 resp. 3 und 4), Decarboxylierung, Methylierung und Hydroxylierung in der Seitenkette. In biochemischer Beziehung bieten diese Teilprozesse keine Schwieriegkeiten. Auffallend ist nur die Oxydation in α Stellung zum endständigen C-Atom. Im Organismus fand Knoop (69) nur die Oxydation am β-Atom. In welcher Reihenfolge die Teilprozesse entstehen, ist noch nicht bekannt. Man nimmt an, daß zuerst durch CO_2 Abspaltung Tyramin entsteht, das dann zu der entsprechenden Brenzkatechinverbindung oxydiert, dann methyliert und dann in α Stellung oxydiert wird. Es ist jedoch nicht bestimmt, ob diese Vorgänge in erwähnter Reihenfolge stattfinden. Möglich ist auch die primäre Hydroxilierung von Tryosin in Stellung 3, dabei entstünde 3-4-Dioxyphenylalanin („Dopa"). Bewiesen wurde jedenfalls diese Hypothese nicht.

Im folgenden sei nun ein hypothetischer Weg der Adrenalinbildung im Körper gezeigt (aus Tyrosin).



Bloch (70) ist auch der Ansicht, daß Dioxyphenylalanin eine Vorstufe von Adrenalin ist. Die überlebende Haut kann aus der von Pflanzen (Vicia faba) gewonnenen Brenzkatechinaminosäure (gewonnen von Guggenheim (71)) Pigment bilden und zwar an Stellen, an denen normale Pigmentierung zu finden ist. Die so mit „Dopa" behandelte Haut bekommt das Aussehen einer Addison-Bronzehaut. Bloch (72) nimmt nun an, daß diese Hyperpigmentation bei der Addison'schen Krankheit dadurch entsteht, daß Dioxyphenylalanin, das eine Vorstufe des Adrenalins sein soll, wegen des Ausfalls des Nebennierenmarks, nicht mehr in Adrenalin umgewandelt wird. Bloch's Annahme wird jedoch bestritten.

Adrenalin im reinen Zustande konnte bis jetzt nur aus dem Nebennierenmark höherer Tiere und aus dem Drüsensekret der Kröte Bufo agur gewonnen werden. Interressant ist noch, daß die Pflanze Ephedra helvetica ein Alkaloid erzeugt, genannt Ephedrin, das in seiner Struktur ähnlich dem Adrenalin ist (73).

Adrenalingehalt normaler Nebennieren.

Tabelle aus: Handbuch der experimentiellen Pharmakologie, Bd. 2,2, S. 1142 von A. Heffter, Berlin, Verlag Julius Springer.

	Methode	Milligramm Adrenalin		
		in beiden Nebennieren	auf 1 g frische Nebenniere	auf 1 kg Körpergewicht
1. Mensch				
Plötzlicher Tod, Ingier und Schmorl . .	$HgCl_2$	2,3-7,2	—	—
Elliott	Folin	8-9	—	—
Lucksch	Folin	7,25	0,87	—
2. Pferd				
Battelli	$FeCl_3$	28-32	—	0,08-0,12
Folin, Cannon u. Denis	Folin	70	3,33-3,96	—
Autenrieth u. Quantmeyer	Folin	—	2,35-3,82	—
Frowein	Blutdruck	—	0,35-0,89	—
3. Schwein				
Battelli	FeCl	8,4-9,4	—	0,08
Frowein	Blutdruck	—	2,0	—
4. Schaf, Lamm				
Battelli	FeCl	3,4-4,6	i. D. 1,45	0,12
Abelous, Soulie und Toujyn	Jod	—	i. D. 1,47	—
Folin, Cannon u. Denis	Folin, Blutdruck	4,4-12,4	2,4-3,08	—
5. Affe				
Folin, Cannon u. Denis	Folin	—	2,04 u. 2,4	—

	Methode	Milligramm Adrenalin		
		in beiden Nebennieren	auf 1 g frische Nebenniere	auf 1 kg Körpergewicht
6. Hund				
Battelli und Ornstein	FeCl	0,29-2,4	—	0,035-0,12
Rossi	Mangan-superoxyd	1,3-6,1	1,3-4,4	0,013-0,028
Elliott	Blutdruck	1,4 1,5 2,6	0,48 0,6 0,68	—
Folin, Cannon u. Denis	Folin	—	2,0 und 2,3	—
Keeton und Ross . .	Folin	i. D. 1,42	—	—
7. Katze				
Elliott	Blutdruck	i. D. 0,44	1,0	—
Folin, Cannon u. Denis	Folin	—	1,2 und 1,5	—
Stewart und Rogoff .	Folin	—	i. D. 1,1	—
8. Kaninchen				
Battelli und Ornstein	Blutdruck	0,15-0,2	—	i. D. 0,033
Kuriyama	Folin	0,4-0,76	1,0-1,7	—
Folin, Cannon u. Denis	Folin	—	3,2-3,3	—
Biberfeld	Blutdruck	0,2	—	—
Smith und Ravitz . .	Folin	0,33-1,27	i. D. 2,9	i. D. 0,37
Lucke, Kolmer und McCouch	Blutdruck	i. D. 0,21	i. D. 0,67	i. D. 0,10
Trendelenburg . . .	Blutdruck	—	—	i. D. 0,05
9. Meerschweinchen				
Battelli und Ornstein	Blutdruck	—	—	i. D. 0,23
Lewy	Folin	0,1-0,5	—	4,4-9,5
Peiser	HgCl	—	—	0,19
Smith und Ravitz . .	Folin	0,15-0,29	0,62-0,83	i. D. 0,44
Smith und Ravitz . .	Darm	0,10-0,20	0,4-0,8	i. D. 0,31
Frowein	Blutdruck	—	i. D. 0,15	i. D. 0,23
10. Ratte				
Kuriyama	Folin	—	—	i. D. 0,43
Herring	Folin	—	—	i. D. O 0,34 i. D. O 0,73
Vincent u. Hollenberg	Folin	0,086-0,094	—	—
11. Huhn				
Sudo und Komatsu	HgCl	1,4	—	0,7

Die mit „Blutdruck" erhaltenen Werte sind genauer als die durch colometrische Methoden gewonnenen Werte. Beim Menschen kann der genaue Adrenalingehalt nur bei plötzlich Verstorbenen festgestellt werden, da bei langsam erfolgtem Tode Adrenalinverluste eintreten. Bei nur sechsstündigem Lagern erleiden die Nebennieren schon einen Verlust von ca. 30% (74). In jeder Nebenniere des Menschen und der höheren Säugetiere ist ungefähr gleich viel Adrenalin enthalten. Der Mensch hat in seinen Nebennieren ungefähr 8-9 mg Adrenalin. Es trifft dabei auf ein kg Körpergewicht engefähr 0,15 mg Nebennierenadrenalin.

Damit ist nun versucht worden in diesem Abschnitt die Entstehung und das Vorkommen der wichtigsten Amine im

Organismus darzustellen. Einzelne dieser Amine wurden bis jetzt noch nicht genauer untersucht.

Wirkungsweise der Amine im Organismus.

Die Amine lassen sich in Bezug auf ihre Wirkungsweise in verschiedene Gruppen einteilen. So wirken einige von ihnen, z. B. Phenyläthylamin und Tyramin ähnlich wie Adrenalin. Primäre, sekundäre und tertiäre Amine haben ebenfalls Aehnlichkeit in ihrer Wirkung. Einige von den einfacheren Aminen, z.B. Isoamylamin und Aethylamin haben zum Teil Aehnlichkeit mit Adrenalinwirkung, wenn auch diese nicht so stark ausgeprägt ist. Die pharmakologisch wirksamsten Amine, wie Adrenalin, Tyramin und Histamin sind in Bezug auf ihre Wirksamkeit ziemlich genau untersucht worden. Bei anderen Aminen wieder ist über die Wirkungsweise wenig zu finden.

Gruppe A: Primäre, Sekundäre und tertiäre Amine.

Methylamin.

Methylamin wird im Organismus der Warmblütler größtenteils zerstört. Der Hund scheidet es zum Teil als Ameisensäure aus. Gibt man zu der überlebenden, blutdurchströmten Leber Methylamin, so wird Harnstoff gebildet.

Wirkung auf den Kreislauf.

Der Kreislauf wird durch Methylamin wenig gestört. Die Pulsfrequenz wird bei Fröschen etwas herabgesetzt. Injiziert man Säugetieren intravenös Methylamin, auf 1 kg Körpergewicht ungefähr 0,1 g, so ergibt sich eine schwache Blutdrucksenkung, die schnell vergeht Man beobachtet auch eine Pulsverlangsamung, die von der zentralen Vaguserregung bedingt ist (75).

Wirkung auf die Atmung.

Nach Abelous und Bardier (76) wird die Atmung nach intravenöser Injektion von Methylamin nicht beeinflußt

Wirkung auf den Darm.

Beim isolierten Meerschweinchendarm konnte man keine oder fast keine Wirkung beobachten (77).

Wirkung auf das Zentralnervensystem.

Die Erregungserscheinungen sind weniger stark ausgeprägt als die Lähmungserscheinungen. Injiziert man Fröschen

0,1 g des Chlorids (auf 100 g Körpergewicht), so tritt eine motorische Lähmung ein, die aber bald wieder vergeht. Der Angriffspunkt der Lähmung ist im Zentralnervensystem zu suchen, da die Muskelerregbarkeit bei völliger Lähmung vom Nerven her noch erhalten ist.

Wirkung auf die Blutkörperchen.

Die roten Blutkörperchen der warmblütigen Tiere zeigen keine morphologische Veränderung nach Methylenvergiftung. Beim Frosch jedoch sieht man an den Erythrozyten eine Veränderung insofern, als sich kleine rundlichtbrechende Tropfen ausscheiden. Die Blutscheiben schauen dabei durchlöchert aus (78).

Aethylamin.

Aethylamin wirkt ähnlich wie Methylamin. Der Unterschied ist fast nur quantitativ (79).

Isoamylamin.

Isoamylamin wird im Organismus des Hundes fast vollständig zerstört. Im Organismus des Kaninchens wird es vollständig verbrannt. Injizierte man Kaninchen 1,5 g intravenös oder gab man es per os 5 g, so konnte man im Harn keine Spur von Isoamylamin erhalten (80).

Wirkung auf den Kreislauf.

Isoamylamin wirkt auf den Kreislauf etwas stärker als niedere primäre Amine. Die blutdrucksteigernde Wirkung ist bei weitem geringer als die von Adrenalin.

Wirkung auf den Darm.

Nach intravenöser Injektion und nach Vergiftung des überlebenden Organs wird der Tonus und die rhythmische Bewegung des Darms kurz gehemmt. Guggenheim und Löffler (81) fanden dagegen, daß Isoamylamin (Konzentration 1 : 20000) den isolierten Meerschweinchendarm erregt.

Wirkung auf das Zentralnervensystem.

Die Wirkung von Isoamylamin auf Säugetiere beginnt mit Zittern, Streck- und Beugebewegungen des Kopfes, die dann zu allgemeinen Krämpfen und starker Erregung führen (Brunton und Cash) (82)

Wirkung des Uterus.

Isoamylamin wirkt auf den Kaninchen- und Katzenuterus ähnlich wie Adrenalin, aber bedeutend schwächer.

Wirkung auf die Augenmuskulatur.

Dale und Dixon (83) geben an, daß nach intravenöser Injektion die Pupille der Katze unter Retraktion der Membrana nictitans erweitert wird.

Wirkung auf die Drüsen.

Isoamylamin bewirkte bei der Katze Sekretion der Tränendrüse (Dale und Dixon) (84). Beim Kaninchen fanden Brunton und Cash Speichelfluß.

Wirkung auf die Blase.

Bei Katzen wird die entnervte Blase gehemmt.

Wirkung auf die Bronchialmuskulatur.

Die Bronchialmuskulatur wird durch Isoamylamin schwach verengt.

Dimethylamin.

Dimethylamin wirkt auf das Zentralnervensystem beim Kalt- und Warmblütler ähnlich wie Methylamin. Ebenso ist die Wirkung auf die Erythrozyten des Frosches ähnlich wie Methylamin.

Diäthylamin.

Die zentralnervösen Erscheinungen sind ähnlich wie bei Dimethylamin.

Trimethylamin.

Injiziert man Trimethylamin subcutan, so entsteht an dieser Stelle eine geringe lokale Reizung. Wird dagegen eine 10 % Lösung auf der Haut verrieben, so findet man keine Reizung. Selige (85) fand, daß der Harn und die Atemluft seiner Versuchstiere den typischen fischgeruchähnlichen Trimethylamingeruch hatten.

Wirkung auf den Kreislauf.

Nach Abelous und Bardier (86) wird der Blutdruck des Hundes nach intravenöser Injektion von Trimethylamin (ca. 0,1 g pro kg Körpergewicht) schwach gesteigert. Nach Angaben von Formánek (87) wird er bis auf das Doppelte gesteigert. Selige Abelous, Bardier, Formánek (88) fanden, daß der Blutdrucksteigerung eine kurze, zum Teil auf Vagusreiz beruhende, Drucksenkung und Pulsverlangsamung voraus-

geht. Die Blutdrucksteigerung ist rein peripheren Ursprungs, denn auch nach vollständiger Entfernung des Kopfes und des Rückenmarkes kommt sie zustande.

Wirkung auf die Atmung.

Nach intravenöser Injektion von (0,1 g pro kg Körpergewicht) Trimethylamin wird die Atmung stark erregt und anhaltend. Beim Kaninchen ist die erregende Wirkung nicht so stark, die Respiration wird stark verlangsamt. Bei hohen Dosen folgt bei Kaninchen vollständiger Respirationsstillstand.

Wirkung auf das Zentralnervensystem.

Die Erregungserscheinungen des Trimethylamins sind stärker ausgeprägt als die narcotischen Erscheinungen. Injiziert man Fröschen kleine Mengen (0,2 g des Chlorids pro 50 g Körpergewicht) von Trimethylamin, so geraten sie in einen Zustand totaler zentraler Lähmung. Bei größeren Mengen können sie, nach Reflexsteigerung, Krampfanfälle bekommen. Der Warmblüter zeigt ähnliche Vergiftungserscheinungen des Zentralnervensystems nach Trimethylamininjektion. Sonst ist die zentralnervöse Wirkung des Trimethylamins ähnlich den primären und sekundären Aminen.

Wirkung auf die Blutkörperchen.

Die roten Blutkörperchen des Frosches werden durch Trimethylamin ähnlich verändert wie durch Methylamin.

Wirkung auf die Bronchialmuskulatur.

Die Bronchialmuskulatur des Hundes wird durch Trimethylamin erheblich erweitert (89). Die Dosen wurden dabei nicht genannt.

Wirkung auf die Drüsen.

Man fand bei Hunden einen mäßig starken Speichenfluß nach größeren Dosen von Trimethylamin.

Triäthylamin.

Die Lähmungs- und Erregungserscheinungen und die Wirkung auf das Blut sind ähnlich wie bei Trimethylamin.

Die primären, sekundären und tertiären Amine haben alle eine schwache Curarewirkung.

Gruppe B: Diamine.

Bisher sind die Diamine, relativ nur unvollständig untersucht worden. Mit der Einführung des zweiten Amins

nimmt die Giftigkeit im allgemeinen ab. Häufig findet man die Angabe, daß die Diamine keine physiologische Wirkung hätten; sie besteht jedoch zu Unrecht. Die wichtigsten pharmakologisch untersuchten Diamine sind wohl Cadaverin und Putrescin.

Aethylendiamin.

Im Harn des Hundes werden kleine Mengen nicht unzersetzt ausgeschieden. Udransky und Baumann (90), die Hunden 0,6 g pro kg Körpergewicht Aethylendiamin per os gaben, fanden in dem am folgenden Tag ausgeschiedenen Harn eine kleine Menge unverändertes Aethylendiamin wieder. Auch bei Kaninchen findet man nach der Verfütterung von Aethylendiamin unverändertes Diamin im Harn. Nach den Untersuchungen von Pohl (91) hat Aethylendiamin einen tiefgreifenden Einfluß auf die synthetischen Vorgänge im Körper. Durch gleichzeitige Injektion von Aethylendiamin wird die Vereinigung von injizierter Benzoesäure mit Glykokoll zur Hippursäure stark gehemmt. Bei der Urochloralsäuresynthese findet man eine ähnliche Hemmung. Die Hemmung beträgt ungefähr 40%. Auf die Harnsäurebildung hat Aethylendiamin keinen Einfluß.

Wirkung auf den Kreislauf.

Nach intravenöser Injektion von Aethylendiamin beim Hund nimmt der Blutdruck langsam ab; die Temperatur sinkt dabei und die motorischen Funktionen werden verlangsamt (Pohl, 92).

Wirkung auf das Zentralnervensystem.

Beim Kaninchen wird das Zentralnervensystem durch Aethylendiamin erregt. Einige Stunden nach der subcutanen Injektion bekommen Kaninchen Anfälle und klonische Krämpfe; später kommen noch Lähmungserscheinungen dazu und die Körpertemperatur sinkt.

Wirkung auf die Blutkörperchen.

Erythrozyten des Frosches zeigen nach Aethylendiaminvergiftung ähnliche Erscheinungen wie bei Methylaminvergiftung. Nonnenbruch und Szyska (93) fanden beim Menschen und beim Warmblütler eine starke Beschleunigung der Blutgerinnung. Entfernte man beim Kaninchen die Milz, so fehlte diese Wirkung. Man nahm deshalb an, daß die Substanz der Milz die Anregung zur vermehrten Abgabe von Fibrinferment gibt.

Trimethylendiamin.

Trimethylendiamin gleicht in seiner Wirkung dem Aethylendiamin. Die Urochloralsäuresynthese wird durch Trimethylendiamin ebenfalls gehemmt (Pohl, 94).

Putrescin.

Im Organismus des Hundes werden kleine Mengen von Putrescin zersetzt, größere Mengen werden im Laufe der nächsten Tage unverändert ausgeschieden (Udransky und Baumann, 95) Pohl gab an, daß die Erscheinungen nach subcutaner und intravenöser Injektion von Putrescin ähnlich wie die von Aethylendiamin sind. Man findet dabei motorische Parese und Krampfanfälle; der Puls wird langsamer und arythmisch, die Atmung dispnoisch Der Blutdruck bleibt normal. Putrescin hemmt im Gegensatz zu den anderen Diaminen die Urochloralsäuresynthese nicht.

Cadaverin.

Cadaverin wird ebenfalls im Organismus des Hundes in kleinen Mengen ausgeschieden. Größere Mengen werden erst nach einigen Tagen unverändert ausgeschieden. Cadaverin soll eine stark baktericide Wirkung haben, so wird z. B. der Staphylococcus aureus durch 2,5 und 5% Cadaverinlösung bereits nach ungefähr einer Stunde getötet. Das ergab sich aus Versuchen von Gramitz (96). In 1% Lösung erzeugt Cadaverin, subcutan an Hunden injiziert, Oedeme. Bei 5% und noch stärkeren Lösungen findet man Aetzungen und Verschorfungen, die später Nekrosen bilden. Diese bilden einen locus minoris resistentiae für bakterielle Infektionen. Nach einigen Tagen findet man an den Infektionsstellen oft Abszesse und Pflegmonen. Diese treten aber nur auf bei basischer Reaktion und fehlen bei Injektion des Chlorids. Nach Behring (97) erfolgt der Tod der Warmblütler unter Krämpfen und starker Dispnöe schon einige Stunden nach der Injektion. Man beobachtet dabei eine starke Temperaturerniederung.

Wirkung auf den Kreislauf.

Nach Barger und Dale (98) wird der Blutdruck durch Cadaverin gesenkt.

Wirkung auf den Darm.

Der überlebende Kaninchendarm wird durch hohe Konzentration (1:500) gelähmt (Guggenheim und Löffler, 99)

Wirkung auf das Herz.

Durch $^1/_2$ bis 1% Cadaverinlösung wird das isolierte Eskulantenherz nach ungefähr einer Stunde gelähmt.

Wirkung auf das Blut.

Nach Scheuren (100) wird die Gerinnung des Blutes durch kleine Mengen von Cadaverinchloridlösungen verhindert.

Gruppe C: Adrenalinverwandte Amine.

β-Phenyläthylamin.

Im Organismus des Warmblütlers wird Phenyläthylamin nicht unverändert ausgeschieden. Im Harn erscheint Phenylessigsäure und Phenylacetursäure. Guggenheim und Löffler (101) fanden, daß die Oxydation zur Phenylessigsäure in der Leber vor sich geht. Die Reizwirkung des Phenyläthylamins ist nicht ganz sympythicusartig. Nach Abelin (102) wirkt Phenyläthylamin auf Kaulquappen narkotisch.

Wirkung auf den Kreislauf.

Nach Adler (103) werden die Gefäße des Frosches nach Phenyläthylamin durch peripheren Angriff verengert. Der Blutdruck der enthirnten Katze wird nach 0,01 mg Phenyläthylamin gesteigert (Barger und Dale, Barbour, 104).

Wirkung auf das Herz.

Phenyläthylamin wirkt auf das Herz schädlich. Die adrenalinartige Wirkung ist dabei nicht sehr groß. Injiziert man dem Warmblütler größere Dosen von Phenyläthylamin, etwa 20 mg oder noch mehr, so ist die Herzlähmung so groß, daß eine Blutdrucksenkung verursacht wird (Barbour und Frankel, 105).

Wirkung auf die Atmung.

Bry (106), der der Katze subcutan 0,2 g Phenyläthylamin injizierte, fand eine starke Beschleunigung der Atmung.

Wirkung auf den Darm.

Der überlebende Meerschweinchendarm wird durch Phenyläthylamin nicht gehemmt.

Wirkung auf das Auge.

Am Auge hat Phenyläthylamin eine ähnliche Wirkung wie eine Sympythicusreizung. Nach Barger und Dale und Barbour wird dabei Mydriasis und Exophthalmus beobachtet.

Wirkung auf den Uterus

Phenyläthylamin wirkt auf den Uterus der Katze und der Maus adrenalinartig. Es bestehen jedoch einige Unterschiede zwischen der Wirkung von Phenyläthylamin und Adrenalin.

Wirkung auf die Blase.

Nach Adler wirkt Phenyläthylamin auf die Blase des Frosches adrenalinartig.

Wirkung auf die quergestreifte Muskulatur.

Nach Einwirkung dünner Lösungen von Phenyläthylamin auf die quergestreifte Froschmuskulatur fand Okushima (107) eine schwache Erregung des Nervenendapparates. Stärkere Konzentrationen lähmen jedoch

Bei anderen Phenyläthylaminen wird durch Verkürzung der Seitenkette die adrenalinartige Wirkung sehr abgeschwächt.

Tyramin.

Allgemeine Wirkung.

Sie ist selten beschrieben worden. Im Organismus des Warmblütlers wird Tyramin nicht unverändert ausgeschieden. In der Leber wird es über Tyrosol zu p-Oxyphenylessigsäure oxydiert. Ewins (108), Laidlaw (109), Guggenheim und Löffler (110) fanden am Hund, daß etwa 40 Prozent des verfütterten Tyramins in p-Oxyphenylessigsäure umgewandelt wurden. Es zeigt sich dabei, daß das verfütterte Tyramin eine geringe Wirksamkeit hat, da es in der Leber leicht oxydiert wird. Ein Hund von 8 kg, dem man 0,5 g Tyramin in Gelatinekapseln per os gab, zeigte nach 30 Minuten noch keine Symptome. Später wurde er ruhig und stand still, bis man ihn störte, er sonderte dicken, schleimigen Speichel ab, die Rückenhaare richteten sich auf, Uebelkeit trat ein, die Pupillen erweiterten sich und Erbrechen trat ein. Die Herztätigkeit wurde unregelmäßig und langsam. Nach ungefähr einer Stunde verschwanden diese Vergiftungserscheinungen wieder. Injiziert man einer Katze 0,1 g Tyramin subcutan, so findet man eine Erweiterung der Pupille, Aufhebung der Lichtreflexe, Atembeschleunigung und eine motorische Erregung. Man beobachtet ferner dabei noch Tränen- und Schweißsekretion (auch an den Pfoten) und Speichelfluß. Infolge reflektorischer Vagushemmung ist die Herzaktion kräftig und sehr unregelmäßig. Der Sphincter ani internus kontrahiert sich stark. Die Temperatur steigt bis zu 40 °C. Nach etwa einer halben Stunde reagieren die

Pupillen wieder auf Licht und auch die anderen Vergiftungserscheinungen verschwinden wieder langsam. Das Versuchstier erholt sich wieder allmählich. Gibt man einen Menschen 0,01 g Tyramin per os, so bemerkt man eine starke Blutdrucksteigerung (Martin-Riva-Rocciapparat), die über eine Stunde andauert, Gefühl von Dumpfheit im Kopf und Rotwerden des Gesichts. Die Herzschläge sind dabei heftig und intermittierend (Dale und Dixon, 111). Die Körpertemperatur wird beim Warmblütler (Dale und Dixon, 112) durch Injektion von Tyramin erhöht. Adler (113) fand dieses besonders ausgeprägt beim winterschlafenden Igel. Die Temperatursteigerung kommt dadurch zustande, daß die Verbrennung im Organismus zunimmt. Das wies Abelin (114) an der Ratte nach. An den vermehrten Oxydationen sind in erster Linie die Kohlehydrate beteiligt; die Stickstoffabgabe ist ebenfalls vermehrt. Da die Stoffwechselsteigerung auch nach Entfernung der Schilddrüsen eintritt, ist sie also nicht die indirekte Folge einer Anregung der Schilddrüsensekretion (Abelin 115) da Tyramin so wie Schilddrüsenextrakt die Metamorphose von Kaulquappen fördert. Adler und Lippschütz (116) geben an, daß Tyramin die Oxydation isolierter Muskelzellen anrege.

Bei den Versuchen ist zu berücksichtigen, daß wahrscheinlich die verwandten Präparate nicht ganz einheitlich waren; es wurde wohl zum Teil auf natürlichem Weg gewonnenes und zum Teil synthetisch gewonnenes Tyramin verwendet.

Wirkung auf den Kreislauf.

Nach intravenöser Injektion von 0,5 mg (pro kg Körpergewicht) Tyramin zeigt der Kreislauf der Säugetiere eine flüchtige Blutdrucksteigerung, deren Anstieg und Abfall flacher als nach Adrenalin ist. Auf dem Höhepunkt der Blutdrucksteigerung wird der Herzschlag durch zentrale Vaguslähmung verlangsamt (Dale und Dixon, Bickel und Pawlow (107), Bennecke). Nach Dale und Dixon ist die Wirkung des Tyramins nur etwa $^1/_{20}$ der des Adrenalins und ungefähr das Zwei- bis Fünffache der des Phenyläthylamins (Barger und Dale, 118), Barbour, 119). Nach Clark (120) wird der Blutdruck des Menschen nach 20 bis 50 mg für mehrere Stunden gesteigert. Die Blutdrucksteigerung dauert nach Tyramin länger an als nach Adrenalin, dabei ist es fast gleich, ob es subcutan injiziert oder per os gegeben wurde. Durch wiederholte Injektionen kann die Blutdrucksteigerung öfters wiederholt werden; ihre Höhe wird allerdings im Laufe der wiederholten Injektionen geringer.

Beim Warmblütler kommt die Wirkung des Tyramins auf die Gefäße durch peripheren und zentralen Angriff zu-

stande. Der wichtigste dürfte wohl der periphere Angriff sein, denn nach Barger und Dale (121) hat die Zerstörung des Gehirns und die Ausschaltung des Rückenmarkes fast keine Abschwächung zur Folge. Man nimmt nun an, daß es an den gleichen Elementen liegt, die durch Adrenalin gereizt werden, denn die Tyraminwirkung wird durch Ergotoxin aufgehoben oder es wird sogar, wie beim Fleischfresser, die Drucksteigerung in eine Drucksenkung umgewandelt (Dale und Dixon 122) Die Gefäße des Spanchnicusgebietes, der Extremitäten und der Haut kontrahieren sich während der Blutdrucksteigerung. Fällt der Blutdruck, so erschlaffen die Gefäße wieder. Tyramin wirkt dabei auf die Gefäßwände, denn wenn ein überlebendes Organ mit Ringerlösung, die Tyramin enthält, durchströmt wird, so sieht man, daß an den Venen die Ausflußmenge geringer wird Die Gefäßwirkung des Tyramins ist jedoch viel schwächer als die des Adrenalins, denn nach Hanzlic (123) ist die Wirkung auf blutende Wunden sehr gering. Die Conjunctiva des Auges wird durch eine Tyraminlösung (1:1000) kaum blasser. Durch subcutane Injektion kann man die Wirkung erhöhen. Aus Arterien geschnittene Ringe kontrahieren sich in Tyraminlösung; die Lungenarterien werden dabei nicht kontrahiert, da man annimmt, daß sie keine Sympathicusinnervation besitzen.

Tyramin wirkt auf alle Gefäße nicht adrenalinartig, so werden z B die Coronargefäße des Rindes durch Tyramin nicht erweitert, sondern verengt (Barbour). Froschgefäße, die mit Ringerlösung perfundiert waren, wurden durch Tyramin nicht kontrahiert (Handovsky und Pick, 124) Wurden sie vorher mit Adrenalin verengt, so hatte Tyramin sogar eine erweiternde Wirkung. An anderen Gefäßen des Warmblütlers hatte Tyramin adrenalinartige Wirkung.

Wirkung auf den Darm.

Bei Säugetieren wird durch Injektion von Tyramin die Bewegung des Magens und des Darmes gehemmt. Die Wirkung hat dabei peripher in den Wänden des Darmes ihren Sitz, denn eine in Ringerlösung aufgehängte Darmschlinge wird durch Tyramin gehemmt. Beim Frosch wird der Darm nach Tyramininjektion stark kontrahiert

Wirkung auf den Uterus (125).

Aus Handbuch der exp. Pharmak.
von A. Heffter, Band 2,2, Seite 1318

Wirkung von Tyramin (0,002 g) auf den Uterus (obere) und Blutdruck (untere Kurve) einer trächtigen Katze. Der Uterushebel sinkt während der Kontraktion und steigt bei Erschlaffung des Organs (Barger und Dale, 126).

Tyramin wirkt auf den Uterus ähnlich wie Adrenalin, er wird stark kontrahiert. Der unbelegte sowie der trächtige Kaninchenuterus wird durch Tyramin stark kontrahiert. Der Uterus der trächtigen Katze wird stark kontrahiert, der der unbelegten jedoch wird gehemmt und erschlafft wie durch Adrenalinwirkung. Bei trächtigen Tieren verursacht Tyramin nicht unbedingt Abortus, auch wenn es in größeren Mengen injiziert wird, die Veränderungen im Herzschlag und Uteruskontraktion bewirken.

Auf folgender Tabelle ist ersichtlich, daß die Wirkung des Tyramins auf den Uterus ähnlich wie die von Adrenalin ist. Am Meerschweinchenuterus ist jedoch die Förderung stärker als die Hemmung.

Aus Handbuch der exp. Pharmak. von A. Heffter, Band 2,2, Seite 1286

Gravid		Nicht gravid	
Kaninchen	E	Kaninchen	E, E und H
Hund	?	Hund	H, E
Katze	E	Katze	H, E
Meerschweinchen	?	Meerschweinchen	E oder H
Ratte, Maus	H	Ratte, Maus	H

E = Erregung H = Hemmung

Wirkung auf die Milz.

Bei der Blutdrucksteigerung kontrahiert sich die Milz. Fällt der Blutdruck weg, so erschlafft sie wieder.

Wirkung auf die Blase.

Bei der Katze wird die Blase gehemmt und erschlafft dabei. Die Wirkung ist jedoch schwächer als nach Adrenalin. Bei der Katze erschlafft Tyramin die Blase auch nach Hypogastricusdurchschneidung (Dale und Dixon). Die ausgeschnittene Blase des Frosches (Adler) und des Kaninchens (Abelin, 127) wird durch Tyramin erregt.

Wirkung auf die Bronchialmuskulatur.

Nach Dale und Dixon (128) hat Tyramin keine Wirkung auf die Bronchialmuskulatur.

Wirkung auf die Augenmuskulatur (129).

Bei intravenöser Injektion von Tyramin wird die Pupille erweitert, die Fissura palpebralis erweitert, die Nickhaut zurückgezogen und die Tränensekretion angeregt.

Bei Extirpation des oberen Cervicalganglions bemerkt man dieselben Erscheinungen, so daß man annimmt, daß Tyramin direkt auf das Auge wirkt. Betrachtet man das enucleierte Froschauge (in Ringerlösung mit Tyraminzusatz), so bemerkt man ebenfalls eine Erweiterung der Pupille.

Wirkung auf die Drüsen (130).

Bei der Katze werden die Glandulæ submaxillares durch Tyramin zur Sekretion angeregt. Die Schweißsekretion der Fußballen und die Tränensekretion wird ebenfalls durch Tyramin verursacht. Extirpiert man das obere Cervicalganglion, so wird die Speichelsekretion nicht beeinflußt, sie ist also peripheren Ursprungs. Die Sekretion der Bauchspeicheldrüse wird durch Tyramin gehemmt (Dale und Dixon, 131). Die Menge des ausgeschiedenen Harns ist vermehrt, besonders dann, wenn vorher der Blutdruck nieder war. Wahrscheinlich ist diese diuretische Wirkung eine Folge der Herztätigkeit und der Blutdruckveränderung.

Bei Kaninchen, die man längere Zeit mit Tyramin behandelte (per os oder intravenös), fand Harvey (132) in den Aortenwänden degenerative Läsionen; diese haben Aehnlichkeit mit den durch Adrenalin verursachten. Man fand dann später Sklerose der Nierenarteriolen, das Epithel der Tubuli wurde verändert, später erweitert und die Bowmann'sche Kapsel verdickt. Es bildete sich dabei Bindegewebe, das an Stelle der Drüsensubstanz trat.

Wirkung auf das Herz (133).

Die Frequenz und die Stärke der Herztätigkeit wird nach Tyramin unmittelbar gesteigert, worauf dann die für die

Hemmung charakteristischen Veränderungen eintreten, die allerdings wieder in das zuerst erwähnte Stadium übergehen können. Durchschneidet man den Vagus oder lähmt man ihn durch Atropin, so bleibt der Puls während der ganzen Wirkungszeit rasch und kräftig. Die Pulsveränderung vergeht erst dann, wenn der Blutdruck wieder normal ist.

Das Stadium der langsamen Inhibitionsschläge ist, wie bei Adrenalin, die Folge des auf das Vaguszentrum wirkenden hohen Blutdrucks und nicht eine Folge der direkten Reizung des Vagusapparates. Die hohe Blutdrucksteigerung kann man sich zum Teil aus der Wirkung des Tyramins auf das Herz erklären, dessen Schläge beschleunigt und kraftiger werden. Tyramin hat in seiner Wirkung Aehnlichkeit mit Adrenalin und man findet auch in der chemischen Struktur Aehnlichkeit der beiden Amine.

Tyramin $HOC_6H_4CH_2CH_2NH_2$

Adrenalin $(HO)_2C_6H_3CHOHCH_2NHCH_3$

Bei Tyraminabkömmlingen wird durch Verkürzung der Seitenkette die Wirksamkeit abgeschwächt.

Erwähnt sei noch, daß Tyramin im Gegensatz zu Adrenalin auf die Glycogenolyse sehr schwach wirkt.

Adrenalin.

Auf die Wirkungsweise des Adrenalins kann in dieser Arbeit nicht weiter eingegangen werden, da dieses wegen seiner Wichtigkeit genauestens untersucht wurde, sodaß ziemlich viel Literatur darüber vorhanden ist.

Histamin als Antagonist von Adrenalin.

Histamin erschlafft manche glatte Muskelarten, die durch Adrenalin zusammengezogen wurden, es wirkt also als Antagonist des Adrenalins. Nach Handovsky und Pick (134) wird die verengernde Wirkung des Adrenalins auf die Froschgefäße durch Histamin aufgehoben. Nach Schenk (135) und Spors (136) wird die Wirkung des injizierten Adrenalins durch Histamin vermindert. Wird nach intravenöser Histamininjektion Adrenalin intravenös injiziert, so wirkt letzteres nur schwach blutdrucksteigernd (Dale und Laidlaw [137], Fröhlich und Pick [138], Börner [139] und Llosa [140]). Die erregende Wirkung des Adrenalins auf bestimmte Uterusarten geht durch Histamin verloren; bei Uterusarten, die durch Adrenalin gehemmt werden, bleibt die hemmende Wirkung nach Adrenalin erhalten (Fröhlich und Pick, Sugimoto, Niculescu 141). Nach Baehr und Pick (142) kann der Histaminbronchospasmus der isolierten Meerschweinchenlunge durch Adrenalin aufgehoben werden.

Die Kapillarschädigungen durch Histamin, die zu einer Bluteindickung führen können, werden durch schon ganz geringe Mengen Adrenalin gehemmt. Die Histaminbluteindickung bleibt schon aus, wenn $^1/_2$ mg Adrenalin subcutan injiziert wurde. Diese Menge bewirkt sonst keine Blutdrucksteigerung.

Gruppe D: Histamin und verwandte Amine.

Allgemeine Wirkung.

Injiziert man dem Frosch 0,001 bis 0,01 g Histamin, so bemerkt man Gähnbewegungen und Depression. Das Tier kriecht in schlaffer Haltung umher und kann seinen Fuß nicht mehr zurückziehen, wenn er künstlich gestreckt wird. Nach einer halben Stunde erholt sich das Tier wieder (Dale und Laidlaw 143).

Bei Säugetieren kommt es bei der Wirkung in erster Linie auf die Tierart und die Einführungsmethode an. Injiziert man dem Kaninchen 0,025 g Histamin subcutan, so bemerkt man Beschleunigung der Herzaktion und der Atmung, Abgang von halbflüssigem Kot, Urinabsonderung, Niedergeschlagenheit und Narkose. Das Versuchstier läßt den Kopf sinken, die Haltung wird schwankend und schlaff, die Ohren werden blaß und kalt. Nach einigen Stunden hat sich das Tier wieder erholt. Injiziert man dem Versuchstier 0,002 g Histamin intravenös, so bemerkt man Niedergeschlagenheit und Kollaps, das Herz schlägt schwach und unregelmäßig und die Atmung wird mühsam. Das Tier erholt sich meistens wieder. Injiziert man ein zweites mal Histamin intravenös, bevor sich das Tier wieder erholt hat oder injiziert man größere Dosen, so sind die Erscheinungen ausgeprägter. Der Tod kann nach wenigen Sekunden unter krampfartigen Erscheinungen und Atemnot erfolgen. Injiziert man dem Meerschweinchen 0,5 mg Histamin intravenös (pro kg Körpergewicht), so bemerkt man Atemhemmung und inspiratorische Dyspnöe. Das Tier hört auf zu Atmen und liegt im Koma. Das Herz schlägt einige Minuten weiter. Man findet beim geöffneten Thorax völlig ausgedehnte Lungen, die nicht mehr mitarbeiten, woraus man auf Bronchialmuskelkrämpfe schließen kann. Die Sekretion der Bronchien ist wahrscheinlich etwas vermehrt.

Injiziert man der Katze 0,002 bis 0,1 g intravenös oder 0,05 g subcutan Histamin, so erfolgt Erbrechen, Durchfall und profuser Speichelfluß. Die Atmung wird mühsam und es erfolgt Kollaps mit Bewußtlosigkeit, dabei sind die Pupillen stark verengert. Berührt man das Tier, so erweitern sich jedoch die Pupillen. Bei einer trächtigen Katze kam es beim

Versuch zum Abortus der durch starke Kontraktion des Uterus verursacht wurde. Bei Dosen von 0,03 g intravenös oder 0,1 g subcutan erholt sich das Tier nach einigen Stunden wieder.

Wirkung auf den Kreislauf.

Bei der Wirkung des Histamins auf den Kreislauf bemerkt man oft Unterschiede bei den einzelnen Individien derselben Art, trotz ähnlicher Bedingungen.

Injiziert man der Katze und dem Hund (144), dem Affen und dem Huhn (145) intravenös Histamin, so bemerkt man deutlichen Fall des arteriellen Blutdruckes (146).

Bei kleineren Dosen erfolgt ein kleiner Fall und dann eine Steigerung des Blutdruckes. Meistens fällt jedoch der Blutdruck, der auch nach einigen Sekunden Unterbrechung weiterhin fällt. Hat er ein gewisses Minimum erreicht, so bleibt er einige Zeit konstant. Nach einiger Zeit erholt sich das Versuchstier wieder. Der Druck in der Lungenarterie wird dabei gesteigert, er fällt jedoch dann wieder bis auf sein früheres Stadium. Die Druckveränderung in den Lungengefäßen entsteht durch eine Verengerung derselben. Werden die Lungengefäße mit histaminhaltiger Kochsalzlösung durchströmt, so bemerkt man eine starke Ausflußverminderung an den Venen. Nach Dale und Laidlaw (147) verursacht diese Lungenarteriolenverengung mit folgender Hemmung des Blutstromes von der rechten nach der linken Herzhälfte zu) den Druckabfall im Aortensystem.

Bei Nagetieren, wie beim Kaninchen und Meerschweinchen, ergeben sich durch die Wirkung von Histamin auf den Blutdruck, durch starke Wirkungen auf die Atmung und durch Lungengefäßverengung, Komplikationen. Histamin verursacht dabei bei Lungenverengung eine kurze, schnell vergehende Steigerung des Druckes. Darauf folgt ein tiefer Fall, der allerdings einige Unregelmäßigkeiten und Variationen im Kurvenbild zeigt.

Wirkung auf das Herz.

Setzt man der, das ausgeschnittene Herz von Frosch, Katze und Kaninchen durchströmenden Flüssigkeit, Histamin zu, so wird die Schlagstärke und -frequenz erhöht. Gleichzeitig wird die Ausflußmenge aus den Coronarvenen infolge der Verengung der Herzarteriolen herabgesetzt. Bei dem noch im Thorax befindlichen Herzen erhöht Histamin (intravenös injiziert) die Stärke des Schlages; die Schlagfrequenz wird dabei fast etwas niedriger. Der Blutdruckfall ist wahrscheinlich unabhängig von der Herztätigkeit, da er mit der erhöhten Wirksamkeit des Herzens zusammen trifft.

Histamin wirkt wahrscheinlich direkt auf den Herzmuskel oder möglicherweise auf die Endungen des N. accelerans. Durchschneidet man den Vagus, so kann die Schlagfolge verlangsamt werden. Am ausgeschnittenen Herzen jedoch kann man diese Beobachtung nicht machen. Injiziert man sehr große Dosen von Histamin, so wird das Herz geschwächt. Durch starke Blutdrucksenkung und Kontraktion der Coronararterien wird wahrscheinlich diese Schwäche des Herzens hervorgerufen.

Wirkung auf die Gefäße.

Wie verschiedene pletysmographische Vesuche gezeigt haben, ist der Hauptgrund der Blutdrucksenkung die Erweiterung der Arteriolen in vielen Organen und in den Extremitäten. Injiziert man Histamin direkt in eine Arterie, so fällt der Brutdruck schneller als nach intravenöser Injektion; man sieht dabei, daß die Wirkung an den peripheren Arteriolen stattfindet.

Die Arteriolen der Extremitäten werden durch Histamin ebenfalls erweitert. Die Gefäße der Nieren jedoch werden durch Histamin verengt.

Die Darmgefäße werden durch Histamin erweitert, auch wenn man den Splanchnicus durchschneidet oder die Ganglien durch Nikotin lähmt. Wie schon erwähnt, werden auch die Gefäße der Extremitäten erweitert. Nach Daleund Laidlaw (148) werden die Gefäße der vorderen Extremitäten auch erweitert, wenn man das Ganglion stellatum extirpiert hat. Die Erweiterung der Gefäße ist noch nicht ganz geklärt. Da der Mechanismus der Wirkung vermutlich nicht mit den Nerven zusammenhängt, nimmt man an, daß die Wirkung auf einer aktiven Erweiterung beruht.

Wirkung auf den Lymphstrom.

Im Ductus thoracicus des Hundes wird der Lymphstrom durch Histamin etwas vermehrt (die festen Bestandteile der Lymphe werden stärker vermehrt als die flüssigen). Man nimmt an, daß diese Wirkung dadurch zustande kommt, daß die Blutfülle in den Bauchgefäßen gesteigert wird und dadurch auch der Kapillardruck gesteigert wird.

Wirkung auf das Atemsystem.

Histamin ruft bei Kaninchen und besonders bei Meerschweinchen einen akuten Krampf der Bronchialmuskeln hervor. Dadurch wird der Durchtritt von Luft verhindert und es kommt zu einer dauernden Erweiterung der Lunge. Bei der Katze ist diese Wirkung nicht so groß.

Wirkung auf den Darmkanal (149).

Injiziert man einer Katze Histamin, so tritt Erbrechen und Durchfall ein. Legt man der Katze den Magen und den Darm bloß, so wird durch Histamin der Tonus und der Rhythmus der Bewegung erhöht Histamin wirkt dabei direkt auf die Eingeweidewand, denn eine ausgeschnittene, in Ringerlösung suspendierte Darmschlinge wird stark kontrahiert (Zusatz von Histamin 1 : 500 000). Durch Atropin wird diese Kontraktion nicht verhindert.

Wirkung auf den Uterus.

Aus Handbuch der Pharmak.
von A. Heffter, Band 2,2, Seite 1326.

Wirkung des Histamins auf den isolierten virginellen Uterus des Meerschweinchens, in Ringerlösung aufgehängt. Bei Applikation von Histamin wird das Ergamin durch frische Ringerlösung ersetzt. (Dale und Laidlaw.)

Histamin wirkt auf den Uterus sehr stark kontrahierend Es wirkt unter allen Versuchsbedingungen und unterscheidet sich dadurch von Tyramin und Adrenalin, bei denen es bei der Wirkung auf den Uterus auf verschiedene Bestimmungen ankommt. So wird durch Histamin auch der Uterus der unbelegten Katze kontrahiert. Die Wirkung des Histamins auf den virginellen Uterus ist wohl stärker als auf den trächtigen; Histamin wirkt wahrscheinlich direkt auf die Uterusmuskulatur. Histamin wirkt schon in ganz geringen Mengen. Nach Dale und Laidlaw (150) wird der ausgeschnittene Uterus des Meerschweinchens, der in Ringerlösung aufgehängt wurde, durch Histamin deutlich kontrahiert. Der Zusatz von Histamin war dabei äusserst gering, auf 250 Millionen Teile Ringerlösung traf 1 Teil Histamin. Die Kontraktion ist eine rein tonische. Der Inhalt des Uterus wird dabei nicht ausgestoßen, da er sich im Ganzen kontrahiert.

Wirkung auf die Milz (151).

Das Volumen der Milz wird durch Histamininjektion vermindert. Die Muskulatur der Milz wird durch Histamin direkt kontrahiert.

Wirkung auf die Blase.

Durch Histamin wird die Blase oft entleert. Dale und Laidlaw konnten keinerlei Wirkung von Histamin auf die Blase feststellen.

Wirkung auf die Augenmuskulatur.

Injiziert man der Katze Histamin subcutan, so werden die Pupillen kontrahiert.

Wirkung auf die Drüsen.

Histamin bewirkt starken Speichelfluß, auch nach Durchtrennung der Corda Tympani. Nach Atropin fehlt der Speichelfluß und man nimmt nun an, daß die Wirkung durch Veränderungen im nervösen Mechanismus der Drüse entsteht. Durch Histamin wird auch in allerdings kleinen Massen die Pankreassekretion ausgelöst. Histamin ruft auch Tränensekretion und Sekretion der Bronchialschleimhaut hervor.

Auf die Blutgerinnung hat Histamin fast keinen Einfluß. Auf quergestreifte Muskeln und ihre Nerven hat Histamin praktisch keine Wirkung. Im Harn wird Histamin nicht ausgeschieden, sondern es wird schon vorher chemisch umgewandelt. Der Imidiazolring bleibt dabei unverändert. Man nimmt an, daß ein kleiner Teil in der Leber zerstört wird, das Zwischenprodukt ist jedoch nicht erkannt worden.

Agmatin.

Nach Engeland und Kutscher (152) gleicht Agmatin in seiner Wirkung auf den Blutdruck dem Histamin. Dale und Laidlaw (153) jedoch sind der Ansicht, daß der nicht geschwängerte Katzenuterus durch Agmatin genau so wie durch Histamin kontrahiert wird (Agmatin ist dabei nur 1,5 so stark wirksam wie Histamin), daß es aber keine Wirkung auf den Blutdruck der Katze und des Kaninchens hat.

Der isolierte Meerschweinchenuterus wird ebenfalls nicht beeinflußt. Agmatin wirkt dabei auch in größeren Dosen nicht. Auf die Gerinnbarkeit des Blutes hat Agmatin keine Wirkung.

Kurze Zusammenfassung der Wirkungsweise der Amine.

Gruppe A: Primäre, sekundäre und tertiäre Amine.

Nach Injektion von primären Aminen wird der Blutdruck bei den Versuchstieren meist etwas gesenkt. Der Kreislauf wird dabei wenig gestört. Nach Injektion von Isoamylamin und Trimethylamin wird der Blutdruck jedoch schwach gesteigert. Die Atmung wird durch primäre, sekundäre und tertiäre Amine nicht beeinflußt. Trymethylamin allerdings erregt die Atmung in hohem Maße. Auf den Darm haben diese Amine fast keine Wirkung Durch Isoamylamin wird der Tonus und die rythmische Bewegung des Darms kurz gehemmt Die Amine der Gruppe A bewirken Lähmungs- und Erregungserscheinungen bei den Versuchstieren. Erstere sind meist stärker ausgeprägt als letztere. Nach Isoamylamin bemerken wir ziemlich starke Erregung. Auf den Uterus wirkt nur Isoamylamin. Die Wirkung ist dabei adrenalinähnlich, d. h der Uterus wird kontrahiert Isoamylamin wirkt allerdings bedeutend schwächer als Adrenalin Die roten Blutkörperchen der Warmblütler zeigen nach der in Gruppe A erwähnten Amine keine morphologische Veränderung. Die Erytrozyten des Frosches werden jedoch verändert. Die Wirkung auf andere Organe ist fast ohne Bedeutung. Die primären, sekundären und tertiären Amine haben alle eine schwache Curarewirkung.

Gruppe B: Diamine

Diamine bewirken eine Blutdrucksenkung. Das Zentralnervensystem wird durch sie erregt. Auf andere Organe haben die Diamine fast keine Wirkung. Die Urochloralsäuresynthese wird durch Diamine meist gehemmt. Putrescin bildet eine Ausnahme davon.

Gruppe C: Adrenalinverwandte Amine.

Die Gefäße werden durch p-Phenyläthylamin und Tyramin wie durch Adrenalin verändert Der Blutdruck wird dabei gesteigert Das Herz wird durch Tyramin, ähnlich wie durch Adrenalin, stark zur Tätigkeit angeregt. Tyramin wirkt aber schwächer als Adrenalin. p-Phenyläthylamin hat fast keine adrenalinartige Wirkung auf das Herz. Die Atmung wird durch p-Phenyläthylamin beschleunigt. Die Bewegung des Magens und des Darmes wird durch Tyramin, ähnlich wie durch Adrenalin, gehemmt. Die Pupillen des Versuchstieres werden durch p-Phenyläthylamin und Tyramin wie durch Adrenalin erweitert. Wie Adrenalin, bewirken auch die beiden erwähnten Diamine eine starke Kontraktion des Uterus Adrenalinartig ist auch die Wirkung auf die

Blase. Diese wird stark gehemmt und erschlafft dann. Tyramin bewirkt wie Adrenalin verschiedentlich Sekretion von Drüsen.

Histamin als Antagonist von Adrenalin.

Die Wirkung des Histamins als Antagonist von Adrenalin wurde in der Arbeit kurz erwähnt.

Gruppe D: Histamin und verwandte Amine.

Histamin wirkf auf den Kreislauf sehr unterschiedlich, wenn auch bei den einzelnen Individuen derselben Art die gleichen Bedingungen gegeben waren. Die Gefäße werden durch Histamin meist erweitert. Bei dem noch im Thorax befindlichen Herzen erhöht Histamin die Stärke des Schlages; die Schlagfrequenz wird dabei etwas niedriger. Histamin wirkt wahrscheinlich direkt auf den Herzmuskel oder möglicherweise auf die Endungen des N : accelerans. Histamin ruft bei Kaninchen und Meerschweinchen einen Krampf der Bronchialmuskulatur hervor. Bei der Katze tritt nach Histamin Erbrechen und Durchfall ein. Der Uterus wird durch Histamin stark kontrahiert. Im Gegensatz zu den adrenalinverwandten Aminen und Adrenalin selbst, wirkt Histamin unter allen Versuchsbedingungen. Histamin wirkt wahrscheinlich direkt auf die Uterusmuskulatur. Bei der Katze wird durch Histamin die Pupille kontrahiert. Die Sekretion verschiedener Drüsen wird durch Histamin erhöht. Die Wirkung auf andere Organe ist fast ohne Bedeutung.

Agmatin hat verschiedentlich Aehnlichkeit in seiner Wirkung mit Histamin. Die Wirkung ist jedoch bedeutend schwächer.

Am Schlusse der Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Amandus Hahn für die gütige Ueberlassung des Themas und die Uebernahme des Referates meinen ergebensten Dank abzustatten.

Literaturnachweis

			Band	Seite	
1	Bethe, Bergmann	Handb. d. normal. u. pathol. Physiol.	5	969	
2	„ „	„ „	5	969	
3	„ „	„ „	5	970	
4	Tolens	Zeitschrift für Chemie		116	1866
5	S. Blaha	Hoppe-Seylers Z. f. physiol. Chemie	89	456	1914
6	Ackermann und Schütze	Arch. f. Hygiene	73	145	1910
7	Brieger	Dtsch. med. Wochenschr.		303	1887
8	Fränkel u. Jellinek	Bioch. Zeitschr.	130	596	1922
9	Schiffer	Hoppe-Seylers Z. f. physiol. Chem.	4	237	1880
10	O. Folin	J. of biol. Chem.	3	83	1907
11	v. Fürth	Vergl. chem. physiol. d. nied. Tiere		88	Jena 1903
12	Hamowitz	Hoppe-Seylers Z. f. physiol. Chem.	122	145	1922
13	E. Emmerling und O. Reiser	Zur Kenntnis eiweisspalt. Bakt. Bericht der dtsch. chem. Ges.	35		1902
14	E. Emmerling	Bericht der dtsch. chem. Ges.	30/2	1863	1897
15	W. Bain	Lancet	1	1190	1910
		Quartal. J. exper. Physiol.	18	313	1921
16	Ackermann	Zeitschr. f. Biol.	64	44	1914
17	Suwa	Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.	129	231	1909
18	Hamowitz	Hoppe; Seylers Z. f. physiol. Chem.	122	145	1922
19	Suwa	Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.	129	31	1909
20	Emmerling u. Reiser	Bericht der dtsch. chem. Ges.	35/1	701	1902
21	v. Fürth	Vergl. chem. Physiol. d. nied. Tiere		88	Jena 1903
22	Engeland	Bericht der dtsch. chem. Ges.	54/2	2208	1921
23		Hoppe-Seylers Z. f. physiol. Chem.	123	116	1922
24		„ „	56	417	1908
25	Kutscher und Lohmann	„ „	48	1	1906
26	E. Baumann und L. v. Udranszky	Z. physiol. Chem.	13	562	1889
27	Hunter	Transactions med. Soc. London	13	386	1890
28	Fränkel u. Jellinek	Biochem. Zeitschr.	130	596	1922
29		Zeitschr. f. Biol.	71	197	1920
30	Werigo	Arch. ges. Physiol. (Pflüger)	51	361	1892
31	A. Heffter	Handbuch der exp. Pharmakol.	1	531	1923
32	A. Kossel	Hoppe-Seylers Z. f. physiol. Chem.	66	257	1910
33	W. E. Koch	J. of Biol. Chem.	15	43	1913
34	Steudel u. Suzuki	Hoppe-Seylers Z. f. physiol. Chem.	127	1	1923
35	Bethe, Bergmann	Handb. d. normal. u. pathol. Physiol.	5	973	
36	„ „	„ „	5	973	
37	„ „	„ „	5	973	
38	„ „	„ „	5	973	
39	„ „	„ „	5	973	
40	M. Henze	Hoppe-Seylers Z. f. physiol. Chem.	87	51	1913
41		Zeitschr. f. Biol.	71	199	1920
42	Sasaki	Biochem. Zeitschr.	59	429	1914
		Acta Scholae med. Kioto	1	103	1916
		Berthelot, C. r. Acad. Sci.	153	306	1911
43	A. Heffter	Handbuch der exp. Pharmakol.	2,2	1283	1924
44	D. Ackermann	Hoppe-Seylers Z. f. physiol. Chem.	65	504	1910
45	Bethe, Bergmann	Handb. d. normal. u. pathol. Physiol.	5	983	
46	„ „	„ „	5	983	
47	„ „	„ „	5	983	
48	M. Mutsch	Quart J. Med.	7	427	1914

			Band	Seite	
	Holmes	Off. Bull. Chicago Med. Sci.	15	16	1915
	Gerard	J. of biol. Chem.	52	11	1922
49	A. Berthelot	C. r. Acad. Sci.	154	1826	1912
			156	1027	1913
				1567	
50	E. Zunz	C. r. Soc. Biol.	82	1078	1920
51	Eppinger	Wiener med. Wochenschrift 1913 Nr. 23 und Zeitschr. f. klin. Med. Band 78, Heft 5/6			
52	J. Abel u. S. Kubota	Chem. Zentralbl. 1919 III, Olaf Hammersten, Lehrb. d. physiol. Chem.			
53		J. of biol. Chem. 43			
54	F. Bottazi	Arch. internat. Physiol.	18	313	1921
55	J. Abel u. S. Kubota	J. of Pharmacol.	13	243	1919
56	Bethe, Bergmann	Handb. d. norm. u. pathol. Physiol.	5	926	
57	W. E. Koch	J. Biol. Chem.	15	13	1913
58	M. Nencke	J. f. pract. Chem.	26	47	1882
59	K. Spiro	Hofmeisters Beiträge	1	347	1901
60	G. Barger und G. S. Walpole	J. of Physiol.	38	343	1909
61	Emmerling	Ber. dtsch. chem. Gesellsch.	29	272	1896
			30	1863	1897
62	P. P. Laidlaw	Biochem. Zeitschr.	6	141	1911
63	Grimmer und B. Wiemann	Forschgn. Milchwirtschaft	1	2	1921
64	H. Pfeiffer	Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.	10	1	1919
65	D. V. Cow und W. E. Dixon	J. of Physiol.	56	42	1922
66	Halle	Hofmeisters Beiträge	8	276	1906
67	A. J. Ewins und P. P. Laidlaw	J. of Physiol.	40	275	1910
68	E. Abderhalden	Lehrbuch der physiol. Chem. 5. Aufl.	1	625	1923
69	F. Knoop u. H. Jost	Hoppe-Seylers Z. f. physiol. Chem.	130	338	1923
70	B. Bloch	Zeitschr. f. physiol. Chem.	98	226	1917
71	M. Guggenheim	Zeitschr. f. physiol. Chem.	88	276	1913
72	A. Heffter	Handbuch d. exp. Pharmacol.	2,2	1139	1924
73	Abderhalden	Lehrbuch d. physiol. Chem.		393	1931
74	T. R. Elliott	J. of Physiol.	44	374	1912
75	A. Heffter	Handbuch d. exp. Pharmacol.	1	520	1923
76	A. Heffter	Handbuch d. exp. Pharmacol.	1	520	1923
77	M. Guggenheim u. W. Löffler	Biochem. Zeitschr.	72	303	1915
78	R. Heinz	Virchows Arch. f. path. Anat.	122	112	1890
		Beiträge z. paht. Anat.	29	299	1901
		Handb. d. exp. Pathol. u. Pharmacol.	1/1	396 ff	1905
79	A. Heffter	Handbuch d. exp. Pharmacol.	1	520	1923
80	A. Heffter	Handbuch d. exp. Pharmacol.	1	520	1923
81	M. Guggenheim u. W. Löffler	Biochem. Zeitschr.	72	303	1915
82	A. Heffter	Handbuch d. exp. Pharmacol.	1	523	1923
83	„	„ „	1	524	„
84	„	„ „	1	524	„
85	„	„ „	1	527	„
86	„	„ „	1	528	„
87	„	„ „	1	528	„
88	„	„ „	1	528	„
89	D. E. Jackson	J. of Pharmacol. a. exp. Ther.	4	291	1913
90	L. v. Udranszky u. E. Baumann	Zeitschr. f. physiol. Chem.	15	77	1891

			Band	Seite	
91	A. Heffter	Handbuch der exp. Pharmacol.	1	530	1923
92	A. Heffter	Handbuch der exp. Pharmacol.	1	530	1923
93	Nonnenbruch und Szyska	Dtsch. Arch. f. klin. Med.	134	174	1920
94	J. Pohl	Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmac.	41	97	1898
95	L. v. Udranszky u. E. Baumann	Zeitschr. f. physiol Chem.	15	77	1891
96	P. Granitz	Virchows Arch. f. path. Anat.	110	1	1887
97	A. Heffter	Handbuch f. exp. Pharmacol.	1	532	1923
98	G. Barger und H. H Dale	J. of Physiol.	41	19	1910/11
99	M. Guggenheim u. W. Löffler	Biochem. Zeitschr.	72	303	1915
100	Scheuren Zit. u. Brieger	Berl. klin. Wochenschau	24	817	1887
101	M. Guggenheim u. W. Löffler	Biochem. Zeitschr.	72	325	1915
102	J. Abelin	Biochem. Zeitschr.	102	58	1920
103	L. Adler	Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol.	91	81	1921
104	H. G. Barbour	J. of Pharmacol. a. Exp. Therapeut.	8	126	1916
105	H. G. Barbour und E. M. Frankel	J. of Pharmacol. u. exp. therap.	7	511	1915
106	G. Bry	Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap.	16	186	1914
107	K. Okushima	Act. schol. med. Kioto	3	361	1919
108	A. Heffter	Handbuch der exp. Pharmacol.	2,2	1284	1924
109	„	„ „	2,2	1284	1924
110	„	„ „	2,2	1284	1924
111	H. H. Dale und W. E. Dixon	Biochemical Journal	2	240	1907
112	A. Heffter	Handbuch der exp. Pharmacol.	2,2	1287	1924
113	L. Adler	Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol.	86	159	1920
			87	406	1920
			91	110	1921
114	J. Abelin	Biochem. Zeitschr.	101	197	1920
			129	1	1922
115	J. Abelin	Biochem. Zeitschrift	93	128	1919
116	L. Adler und W. Lippschütz	Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol.	95	181	1922
117	A. Bickel und M. Pawlow	Biochem. Zeitschr.	47	345	1912
118	G. Barger und H. H. Dale	J. of physiol.	41	19	1910/11
119	H. G. Barbour	J. of pharmacol. a. exp. therapeut.	8	126	1916
120	Clark	Biochem. J. nach M. Guggenheim: Die biogenen Amine, 1920, S. 260			
121	G. Barger und H. H. Dale	a.a.O. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmac.	61	113	1909
122	A. Heffter	Handbuch der exp. Pharmacol.	2,2	1285	1924
123	P. J. Hanzlic	J. of exp. pharmac. a. exp. therapeut.	12	71	1919
124	H. Handovsky und E. P. Pick	Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol.	71	89	1913
125	H. H. Dale und W. E. Dixon	J. of Physiol.	39	25	1909
126	G. Barger und H. H. Dale	Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol.	59	113	1909
127	J. Abelin	Zeitschr. f. Biol.	69	373	1919
128	H. H. Dale und W. E. Dixon	J. of Physiol.	39	25	1909
129	„ „	„	39	25	1909

			Band	Seite	
130	H. H. Dale und W. E. Dixon	J. of Physiol.	39	25	1909
131	M. Kageyama	Acta schol. med. Kioto	1	229	1916
132	Harvey	J. of Pathol. und Pharmacol.	16	95	1911
133	H. H. Dale und W. E. Dixon	J. of Physiol.	39	25	1909
134	H. Handovsky und E. P. Pick	Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol.	71	89	1913
135	P. Schenk	„ „	89	323	1921
136	L. Spors	Dissert. Breslau 1920 (nicht gedruckt)	92	34	1922
137	H. H. Dale und W. E. Dixon	J. of Physiol.	43	182	1911/12
138	S. Fröhlich und E. P. Pick	Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol.	71	23	1913
139	H. Börner	„ „	79	218	1916
130	J. B. Llosa	Compt. rend. de la soc. biol.	83	1358	1920
141	P. Niculescu	Z. f. exp. Pathol. u. Pharmacol.	15	1	1914
142	G. Baehr u. E. P. Pick	Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol.	74	41	1913
143	H. H. Dale und P. P. Laidlaw	J. of Physiol.	41	318	1910
144	„ „	„	41	318	1912
145	„ „	„	43	182	1910
146	„ „	„	41	318	1910
	D. Ackermann und Fr. Kutscher	Zeitschr. f. Biol.	54	387	1910
147	H. H. Dale und P. P. Laidlaw	J. of Physiol.	43	182	1911
148	„ „	„	43	182	1911
149	„ „	„	41	318	1910
150	„ „	„	41	318	1910
151	H. Fühner	Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.	1	442	1913
152	R. Engeland und Fr. Kutscher	Centralblatt f. Physiol.	24	479	1910
	D. Ackermann und Fr. Kutscher	Zeitschr. f. Biol.	54	387	1910
153	H. H. Dale und P. P. Laidlaw	J. of Physiol.	43	182	1911

Lebenslauf

Geboren wurde ich in Deggendorf als Sohn des Ludwig Wenzl und Therese Wenzl (geb. Ertl), Herren- und Damenfriseurgeschäftsinhaber in Deggendorf, am 4. Februar 1907. Im Jahre 1926 im März absolvierte ich die Oberrealschule in Landshut. Im Sommersemester immatrikulierte ich mich an der Universität München und studierte Zahnheilkunde. Aus verschiedenen Gründen mußte ich mein Studium einige Male unterbrechen. Im Wintersemester 1936/37 legte ich mein zahnärztliches Staatsexamen ab.

Franz Wenzl
approb. Zahnarzt